

Untersuchungen über den Gehalt an
antidiuretischem Hormon (ADH)
im menschlichen Plasma bei Gesunden,
Kranken mit kardialem Ödem und bei
Kranken mit Diabetes insipidus.

Gudrun Drews

1965.

Aus der I. Med. Univ. - Klinik der Johann-Wolfgang-Goethe
Universität

F r a n k f u r t / M a i n

Direktor: Prof. Dr. med. F.Hoff

Untersuchungen über den Gehalt an antidiuretischem
Hormon (ADH) im menschlichen Plasma bei Gesunden,
Kranken mit kardialem Ödem und bei Kranken mit
Diabetes insipidus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät

der

Johann-Wolfgang-Goethe-Universität

Frankfurt/Main

vorgelegt von

Gudrun Drews

aus Braunschweig

Frankfurt/Main 1965

Referent : Prof.Dr.med. R.Heintz

Korreferent : Prof.Dr.med. H.Simmer

Dekan : Prof.Dr.med. W.Rotter

Tag der mündlichen Prüfung : 12.11.1965



Inhaltsübersicht

	Seite
I. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	2
II. <u>Eigene Untersuchungen</u>	4
1. Methode	4
2. Ergebnisse	8
A) ADH im Plasma von Kranken mit kardialem Ödem und von einer gesunden Vergleichsperson	8
a) Wirkung einer Aszites-Punktion bei Herzinsuffizienz auf das ADH im Plasma	8
b) Wirkung eines Aderlasses bei Herzinsuffizienz und im gesunden Zustand auf den ADH-Gehalt im Plasma	12
B) Veränderung des ADH-Gehaltes im Plasma beim Carter-Robbins-Test an einer gesunden Person	17
C) Untersuchungen über den ADH-Gehalt im Plasma bei Diabetes insipidus	22
a) Durstversuch	23
b) Carter-Robbins-Test	23
III. <u>Erörterungen der eigenen Befunde</u>	27
IV. <u>Zusammenfassung</u>	37
V. <u>Literaturverzeichnis</u>	38
Lebenslauf	43
Ehrenwörtliche Erklärung	44
Dank	45
Verzeichnis der akademischen Lehrer	46

I. Einleitung und Problemstellung

Für die Regulation des Wasserhaushaltes mittels renaler Wasserretention oder -exkretion ist das antidiuretische Hormon (=ADH, Adiuretin, Vasopressin) aus dem Hypothalamus-Hypophysenhinterlappensystem von entscheidender Bedeutung. Allerdings ist man bisher über den Gehalt an ADH im menschlichen Plasma nur unzureichend informiert. Fast alle bis jetzt verwendeten Bestimmungsmethoden waren zu unempfindlich, um das im menschlichen Plasma vorhandene ADH zu erfassen. Damit waren Aussagen über den ADH-Gehalt im Plasma weder bei gesunden Personen noch bei Kranken mit Störungen des Wasserhaushaltes möglich.

Zum Nachweis der antidiuretischen Wirkung des Adiuretins dient der biologische Test. BURN (1950) gab eine Methode an, bei der man die Wirkung von intravenös appliziertem ADH auf die Harnausscheidung gewässerter Ratten in Diuresekäfigen beobachtete. Diese Methode verwendet man heute nur noch, wenn man erste grobe Anhaltspunkte für die Wirkung eines Diuretikums haben will. Genauere Aussagen über die Harnausscheidung nach Injektion von ADH gelingen mit dem JEFFERS-Test(24) an der mit Äthylalkohol narkotisierten und mit Wasser belasteten Ratte. Die Harnausscheidung wird dabei mit Hilfe eines Harnblasen-Katheters laufend beobachtet. Die mit dieser Methode gewonnenen Ergebnisse verschiedener Autoren weichen aber stark voneinander ab. So sahen FRIEDBERG und VORHERR (1959) keine antidiuretische Aktivität im Normal- und Durstzustand beim Menschen. HEINTZ und SCHNEIDER (1957, 1960, 1961) fanden nach 24 stündigem Dursten einen antidiuretischen Effekt, der etwa $10 \mu\text{E}/0,5 \text{ ml}$ Plasma entspricht und nach Flüssigkeitszufuhr abfällt. SCHRÖDER und ROTT (1959) glaubten dagegen, weniger als $10 \mu\text{E}/0,5 \text{ ml}$ Plasma nach Durst gefunden zu haben. BUCHBORN (1955) und LAUBER und EVERSOLE (1959) führten ADH-Bestimmungen an der Erdkröte durch. Das Prinzip dieser Methode beruht auf der Tatsache, daß die Menge der Wasseraufnahme bzw. Wasserabgabe durch die Haut des Tieres abhängt von dem injizierten ADH. Die mit diesem Test gefundenen Werte liegen je

nach Wässerungszustand des Menschen zwischen 0,9 und 5 mE ADH/100 ml (= 4,5 und 25 μ E/0,5 ml) (7).

Mit der zur Zeit empfindlichsten chemischen Nachweismethode, nämlich der Trennung der Peptide mit Hilfe der Gelfiltration (31) und anschließender quantitativer Analyse mit der LOWRY-Methode (32) kann man höchstens eine Menge von 0,2 gamma Protein nachweisen, was 0,8 IE ADH (= 800 mE = 800 000 uE) entspricht. Selbst das gesamte im menschlichen Plasma vorhandene ADH kann mit der chemischen Bestimmungsmethode nicht erfaßt werden, da der Adiuretinspiegel im menschlichen Blut sehr wahrscheinlich unter 2 μ E/ml Plasma liegt, wie Berechnungen ergeben haben (27, 29, 38, 39). SCHRÖDER und ROTT nehmen sogar an, daß der Plasmaspiegel unter normalen und pathologischen Bedingungen 1 μ E/ml nicht wesentlich übersteigt. Bisher gab es aber noch keine Methode, die empfindlich genug war, diese geringen ADH-Mengen zu ermitteln. Erst die von uns angewandte Methode (11) ermöglichte es, Vasopressin-Konzentrationen von 0,1 μ E/0,5 ml Plasma nachzuweisen. Es ist anzunehmen, daß mit dieser empfindlichen Nachweismethode auch die im menschlichen Plasma vorhandene ADH-Menge erfaßt wird. Aus den dargelegten methodischen Gründen waren bisher keine sicheren Angaben über die Rolle des ADH in der Ödempathogenese zu machen. So wird zum Beispiel nach Untersuchungen im Rattendiuresetest eine verminderte ADH-Ausschüttung als begünstigender Faktor für die Ödementstehung angegeben (23), während wiederum andere Autoren (3,4,6,18,37,20,42) keine Veränderungen in der antidiuretischen Wirkung des Plasmas bei Ödemkranken im Vergleich zu Gesunden aufzeigen können. Diese unterschiedlichen Aussagen veranlassen uns, dem Zusammenhang zwischen der Adiuretininkretion und Ödemen kardialer Genese mit der verbesserten Methode nachzugehen. Weiterhin soll das Verhalten des ADH und seine Beziehung zur Diurese und zur Plasmaosmolalität beim Diabetes insipidus, im CARTER-ROBBINS Test und beim Aderlaß untersucht werden.

II. Eigene Untersuchungen

1. Methode

Wir verwenden den modifizierten JEFFERS-Test an mit Aethylalkohol narkotisierten und mit Wasser belasteten Ratten. Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung unserer Versuchsanordnung, die von E.-F. DREWS entwickelt wurde. Es fanden dabei besonders methodische Empfehlungen von GAUER und TATA (15, 16) sowie BERDE und CERLETTI (2) Berücksichtigung.

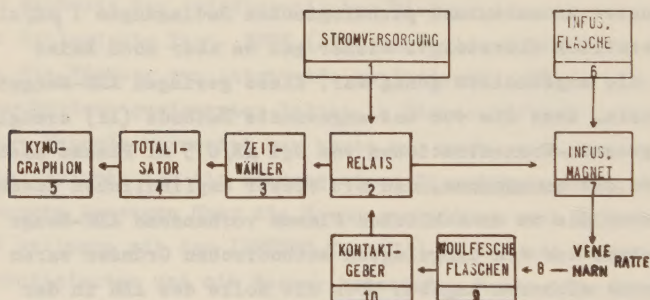


Abb.1 : Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.

Zu den Ziffern 3-10 werden im nachfolgenden Text Erläuterungen gegeben.

Zwei Tage vor Versuchsbeginn werden die Tiere über eine Magensonde mit einer wässerigen Lösung, die 5,4 % Glucose und 3 % Aethylalkohol enthält, gefüttert; am Versuchstag selbst werden die Ratten mit Leitungswasser gewässert.- Narkotisiert werden die Tiere mit einer 12 %igen Aethylalkohollösung; davon gibt man zu Versuchsbeginn 5 - 9 ml/100 g Körpergewicht per os. Nach etwa 30 - 60 min ist die Narkose so tief, daß ein dünner PVC-Schlauch

- durch den das Tier später eine 0,4 %igen NaCl-Lösung durch Infusion erhalten wird - in die Vena jugularis eingeführt werden kann. Anschließend wird die Harnblase der Ratte katheterisiert. Durch den Glaskatheter (8) fließt der Urin in eine WOULFESCHE Flasche (9), die ohne Luftzwischenraum bis zum Stopfen mit einer 50 %igen Methylalkohollösung gefüllt ist und mit einer zweiten gleichartigen Flasche in Schlauchverbindung steht. Der Überlauf des zweiten Gefäßes besteht aus einem Schlauch, der in einer Kanüle - Stärke Nr. 16 - endet. Jeder Tropfen, der hier austritt, fällt auf einen Kontaktgeber (10) und wird mit Hilfe eines Totalisators (4), der mit einem Zeitwähler (3) gekoppelt ist, auf einem Kymographion (5) registriert. Durch das Flaschensystem erzielt man eine hohe Tropfenzahl mit gleichmäßiger Viskosität, was bei sofortiger Ableitung des Harns auf einen Kontaktgeber nicht möglich wäre.

Sind alle Vorbereitungen in der beschriebenen Weise durchgeführt, muß man für eine gleichmäßige Diurese des Versuchstieres sorgen. Dieses erreicht man am sichersten, indem man 30 - 45 Minuten lang 6 - 10 Tropfen einer 0,4 %igen NaCl-Lösung (6) pro Minute in die Vena jugularis infundiert. Ist die Urinausscheidung der Ratte konstant, schaltet man den "feed-back" Mechanismus ein. Das Prinzip dieser Anordnung beruht auf folgendem: jeder aus der zweiten WOULFESCHEN Flasche kommende Tropfen löst an einem Magneten (7), der das Lumen der Infusionsleitung abklemmt, einen Induktionsstrom aus, so daß der Eisenkern zurückgezogen wird und ein Tropfen den Schlauch passieren kann. Dadurch wird jeder ausgeschiedene "Harn-tropfen" aus der WOULFESCHEN Flasche durch die gleiche Menge hypotoner Kochsalzlösung ersetzt. Das System muß vor Versuchsbeginn derart eingestellt werden, daß "Harntropfen" und "Kochsalzlösung" volumengleich sind. Mit Hilfe der angegebenen Methode kann noch eine Menge von 0,1 μ E Lysin-Vasopressin in 0,5 ml Injektionsvolumen nachgewiesen werden (11).

Die Auswertung der in den folgenden Abschnitten wiedergegebenen Kurven soll an Hand eines Beispielen erläutert werden (Abb. 2).

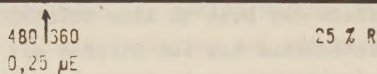


Abb. 2: Erläuterung s. Text.

Dem Testtier wurden 0,25 µE synthetisches Lysin-Vasopressin, welches in 0,5 ml einer 0,4%igen NaCl-Lösung gelöst ist, in die Vena jugularis injiziert. Die diagonal von links unten nach rechts oben treppenförmig verlaufenden Linien der Abbildung entsprechen der Tropfenzahl in jeweils 30 sec. Nach 2 min kann man den Beginn der antidiuretischen Wirkung erkennen. Die Tropfenzahl von jeweils 10 min vor der intravenösen Injektion (hier 480) und jeweils 10 min nach der Injektion (hier 360) ist vor und nach dem Pfeil angegeben. Die Abnahme der Diurese wird in Prozent der Vorperiode = % Retention ausgedrückt. Daher ergibt sich für das angeführte Beispiel: $\frac{480 - 360}{480} \cdot 100 = 25$. Die Injektion von 25 µE bewirkte hier also eine Harnretention von 25 %. Für eine Reihe anderer Kurven gilt eine Zeitschreibung von jeweils 10 sec - hierauf wird in der Legende zu den betreffenden Abbildungen verwiesen werden. Das Injektionsvolumen beträgt auch bei Plasmatestungen immer 0,5 ml.

Bei den in dieser Arbeit angegebenen Versuchen wird immer synthetisches Lysin-Vasopressin als Vergleichslösung verwendet. Der Mensch bildet aber Arginin-Vasopressin. Dennoch ist ein Vergleich der Wirkungen dieser beiden Hormone in einem Bereich unter 10 µE zulässig, wie die Untersuchungen von BERDE und CERLETTI (1961) ergeben haben. Die Steigungen der Dosiswirkungskurven von synthetischem Lysin-Vasopressin und dem internationalen Hypophysenhinterlappenstandard, welcher Arginin-Vasopressin enthält, weichen nämlich erst bei Injektionen von mehr als 10 µE voneinander ab.

Innerhalb einer gewissen biologischen Schwankungsbreite reagieren verschiedene Ratten im allgemeinen auf dieselbe injizierte ADH-Menge mit derselben prozentualen Diureseverminderung. So konnte an Hand zahlreicher Versuche (11) folgende Abhängigkeit festgestellt werden:

injiziertes Lysin-Vasopressin in μ E 0,5 ml	Harnretention % R
0,1	10 %
0,2	20 %
0,3	30 %
0,4	40 %
0,5	50 %

Tabelle 1 : Abhängigkeit zwischen Lysin-Vasopressininjektionen und der Harnretention am Testtier nach (11).

Auch eigene Untersuchungen stimmen mit diesen Ergebnissen überein. So zeigt Abbildung 1 eine Retention von 25 % nach Injektion von 0,25 μ E und Abbildung 9c (S. 24) eine Retention von 28 % nach 0,3 μ E Lys.Vp.

In den folgenden Untersuchungen wird jeder experimentell gefundenen Retention ein bestimmter ADH-Wert zugeordnet, da sich nach den eigenen Untersuchungen, wie oben angeführt werden konnte, eine Abhängigkeit zwischen exogen zugeführtem ADH und den sich daraus ergebenden Retentionen aufzeigen läßt.

Die Osmolalitätsbestimmungen im Serum und im Harn werden kryoskopisch nach der von BECKMANN angegebenen Methode durchgeführt und die Werte in mosm / kg H₂O angegeben.

Die Standardabweichung betrug bei einer Osmolalität von 305 mosm: (305 $\pm$ 2,84) mosm.

Das Blut der Versuchspersonen wurde aus der Vena cubitalis entnommen, mit Heparin versetzt und 10 min bei 2400 g zentrifugiert.

2. Ergebnisse

A.) ADH im Plasma von Kranken mit kardialem Ödem und von einer gesunden Vergleichsperson:

a.) Wirkung einer Aszitespunktion bei Herzinsuffizienz auf das ADH im Plasma.

Bei zwei Patienten mit Herzinsuffizienz und Aszites wurde das Verhalten von Osmolalität und ADH im Plasma vor und nach Aszitespunktion untersucht. Kurz vor und zwei bis fünf Minuten nach Beendigung der Punktion wurde Blut aus der Vena cubitalis zur Plasmagewinnung entnommen.

Fall 1 :

Bei Patient B handelt es sich um einen 77-jährigen Mann mit Herzinsuffizienz infolge eines offenen Foramen ovale und einer Myodegeneratio cordis. Er hatte Unterschenkel-ödeme, beiderseits Pleuraergüsse sowie Aszites. Bei der Aufnahmeuntersuchung bestanden außerdem eine Halsvenenstauung, eine Venendruckerrhöhung auf 205 mm H₂O, eine erhebliche Atemnot und Cyanose sowie ein Subikterus der Skleren. Das EKG zeigte ein Vorhofflimmern bei mittelschneller Arrhythmie und vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen, sowie einen inkompletten Rechtsschenkelblock. Klinisch und röntgenologisch erwies sich das Herz allseitig dilatiert. Die Eiweiß und Leberfunktionsproben waren im Sinne eines Leberparenchymschadens verändert; die Erythrozyturie und Albuminurie wiesen auf eine erhebliche Nierenstauung hin. - Nach cardialer und diuretischer Behandlung, sowie nach mehrfachen Pleura- und Aszitespunktionen kam die anfänglich stark reduzierte Diurese langsam in Gang. Vorübergehend erholte sich der Patient auffallend gut. Schließlich gelangte er aber wieder in eine nicht zu behebende Dekompensation und verstarb unter dem Bilde des Herzversagens. Die Sektion deckte einen fünfmarkstückgroßen Vorhofseptumdefekt mit hochgradiger Hypertrophie und Dilatation beider Herzkammern und Vorhöfe, sowie eine schwere stenosierende Coronaarteriosklerose auf.

Neben den oben beschriebenen klinischen Stauungserscheinungen mit Cirrhose cardiaque, Splenomegalie und Lungenödem bestand ein in das Pankreas penetrierendes chronisches Ulcus duodeni.

Die Plasmauntersuchungen dieses Patienten, die wir im Anschluß an eine eineinhalbstündige Aszites-Punktion von 2 100 ml mit einem spezifischen Gewicht von 1012 vorgenommen haben, ergab folgendes: Der osmotische Druck des Plasmas steigt von 301 mosm vor der Punktion auf 318 mosm 3 Minuten nach dem Ende der Punktion an. - Im 3. Abschnitt der Arbeit wird versucht, diesen Befund zu deuten. - Abbildung 3 gibt die Ergebnisse des Rattendiuresetestes wieder. Nach Injektion von 0,5 ml Plasma, welches vor der Punktion gewonnen wurde, zeigte sich eine Diureseabnahme von 29 %, während man nach der Punktion eine Retention von 41 % erkennt (Abb. 3a). Da es sich bei dem verwendeten Testtier um eine besonders empfindliche, d.h. schon auf kleinste ADH-Mengen mit einer ungewöhnlich starken Diureseabnahme reagierende Ratte zu handeln schien, wurde nach den Plasmainjektionen sofort synthetisches Lysin-Vasopressin getestet (Abb. 3b). Dabei zeigten 0,25 μ E Lysin-Vasopressin 49 % Retention, und 0,1 μ E Lysin-Vasopressin führten noch zu einer Retention von 25 % ; das Tier erweist sich also als extrem empfindlich. Man darf daher annehmen, daß der ADH-Spiegel des Patienten B. vor der Aszites-Punktion etwa 0,1 μ E Lysin-Vasopressin in 0,5 ml Plasma entspricht, und daß er auf etwa 0,2 μ E / 0,5 ml Plasma nach der Punktion angestiegen ist.

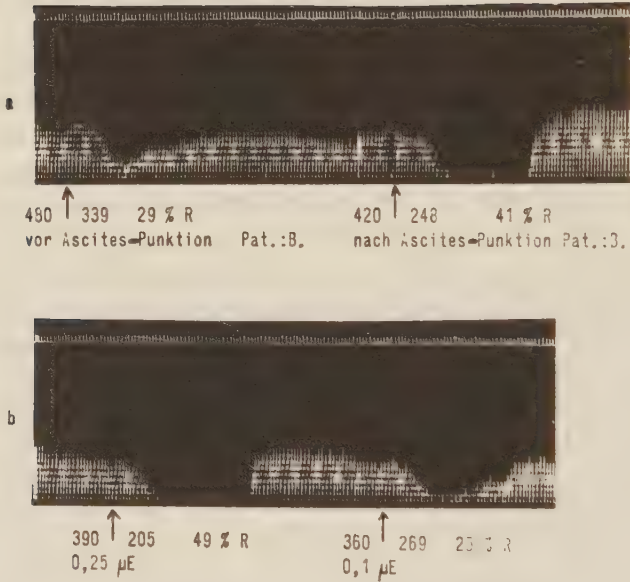


Abb. 3 : Antidiuretische Aktivität eines ödematösen Herz-Patienten vor und nach einer Aszites-Punktion (a) sowie Vergleichstestungen von 0,25 µE und 0,1 µE Lysin-Vasopressin / 0,5 ml (b) an derselben Ratte. Details betr. Registrierung wie in Text zu Abb. 2. Zeitmarkierung: 10 sec. In a zeigt sich eine Diureseverminderung von -29 % vor gegenüber -41 % drei min. nach der Aszitespunktion. Es handelt

sich um eine außerordentlich empfindliche Ratte, wie aus b zu ersehen ist, da eine Injektion von 0,25 μ E Vasopressin bereits eine Harnretention von 49 % bewirkt und 0,1 μ E die Diurese um 25 % vermindert.

Fall 2:

Bei dem Patienten St. handelt es sich um einen 54-jährigen Mann mit Herzinsuffizienz infolge eines vor 3 Jahren erlittenen Herzinfarktes. Bei der Klinikaufnahme befand er sich in einem schlechten Allgemeinzustand, er hatte Knöchelödeme, einen Pleuraerguß rechts sowie Aszites. Der Blutdruck betrug beiderseits 100/80 mm Hg. Es bestanden eine Halsvenenstauung bei einer Venendruckerrhöhung von 300 mm H₂O, sowie ein Subikterus der Skleren und eine Lippencyanose. Die Herzgrenzen waren etwa 12 cm nach links verbreitert, und über der Mitralis war ein systolisches Geräusch zu hören. Das EKG ergab einen Sinusgrundrhythmus mit vereinzelten ventrikulären Extrasystolen, partiellem Av-Block I. Grades bei überdrehtem Linkstyp und zusätzlicher Schädigung des Arbeitsmyokards. Röntgenologisch bestand der weitgehende Verdacht auf ein großes Herzwandaneurysma im Bereich des linken Ventrikels. Die Leber war 4 Qf vergrößert und deutlich konsistenzvermehrt. Die Laparoskopie sowie Eiweiß- und Leberfunktionsproben sprachen für eine Lebercirrhose.

Am Tage unserer Untersuchungen wurden bei diesem Patienten im Laufe von etwa 100 min. 1800 ml Aszitesflüssigkeit mit einem spezifischen Gewicht von 1013 punktiert. Wie bei den vorhergehenden Osmolalitätsbestimmungen des Plasmas, so war auch hier wieder ein Anstieg zu erkennen, nämlich von 258 mosm vor der Punktion auf 285 danach.

Das Verhalten der Rattendiurese ist in Abbildung 4 wiedergegeben.

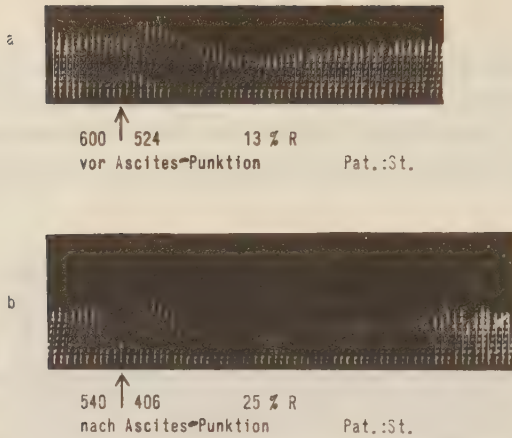


Abb. 4 : Antidiuretische Aktivität des Plasmas eines ödematösen Herzpatienten vor (a) und nach (b) einer Aszites-Punktion. Details betr. Registrierung wie im Text zu Abb. 2. Zeitschreibung: 10 sec. Wie a zeigt, führt das vor der Punktion gewonnene Plasma zu einer Diureseverminderung von 13 %, das entspricht einem ADH-Spiegel von $0,1 \mu\text{E} / 0,5 \text{ ml Plasma}$, während 4 min nach der Aszites-Punktion der Harnretention auf 25 % (b) ansteigt, das bedeutet etwa $0,25 \mu\text{E} / 0,5 \text{ ml Plasma}$.

Die Retention steigt von 13 % vor Punktion (Abb.4a) auf 25 % nach Punktion (Abb.4b) an. An Hand der auf Seite 7 angegebenen Tabelle, kann man der prozentualen Retention vor der Punktion einen Wert von etwa $0,1 \mu\text{E} / 0,5 \text{ ml Plasma}$ und derjenigen nach der Punktion etwa $0,25 \mu\text{E} / 0,5 \text{ ml Plasma}$ zuordnen. Es kann also festgestellt werden, daß auch in diesem Falle nach Aszites-Punktion der ADH-Spiegel im Plasma von 0,1 auf $0,25 \mu\text{E}$ ansteigt.

b) Wirkung eines Aderlasses bei Herzinsuffizienz und im gesunden Zustand auf den ADH-Gehalt im Plasma.

Bei Patient S. handelt es sich um einen 63-jährigen Mann mit Herzinsuffizienz infolge eines kongenitalen Vitium cordis (Vorhof-Septum-Defekt). Bei der Aufnahme befand er sich in einem reduzierten Allgemein- und Ernährungszustand. Er zeigte eine deutliche Ruhedyspnoe, Akrozyanose, Trommel-

schlegelfinger und -zehen sowie Knöchelödeme, die Mundschleimhäute waren livide verfärbt. Die Lungenuntersuchung ergab eine Fibrose auf der Basis einer chronischen Lungenstauung. Das Herz erwies sich als rechts- und linksverbreitert. Über dem 3 ICR links parasternal, über dem Erbschen Punkt und der Herzspitze hörte man ein deutliches protosystolisches Descrescendogeräusch und einen lauten 2. Herzton. Das EKG ergab eine regelmäßige Sinustachykardie, einen pathologischen Rechtstyp sowie deutliche Erregungsrückbildungsstörungen. Die Leber war etwa 3 Qf vergrößert und gering konsistenzvermehrt. Der Venendruck war auf 350 mm H₂O erhöht. Es bestand eine Polyglobulie von 5,99 Mill. Erythrozyten / mm³ bei einer Erhöhung des Hämoglobingehaltes auf 124 %. Aus therapeutischen Gründen wurde ein Aderlaß von 300 ml innerhalb eines Zeitraumes von 15 min. vorgenommen. Im Anschluß daran untersuchten wir das Plasma, welches vor und sofort nach Beendigung des Aderlasses gewonnen wurde. Dabei stieg die Osmolalität des Plasmas innerhalb von 15 min. von 312 mosm vor Aderlaß auf 328 mosm danach an. Im Rattendiuresetest (Abb.5) zeigt sich nach Injektion von 0,5 ml Plasma, das aus dem Blut vor Aderlaß gewonnen wurde, eine Retention von 20 % (Abb.5a). Das Plasma des sofort nach Aderlaß entnommenen Blutes bewirkt eine Diureseverminderung um 30 % (Abb. 5b).

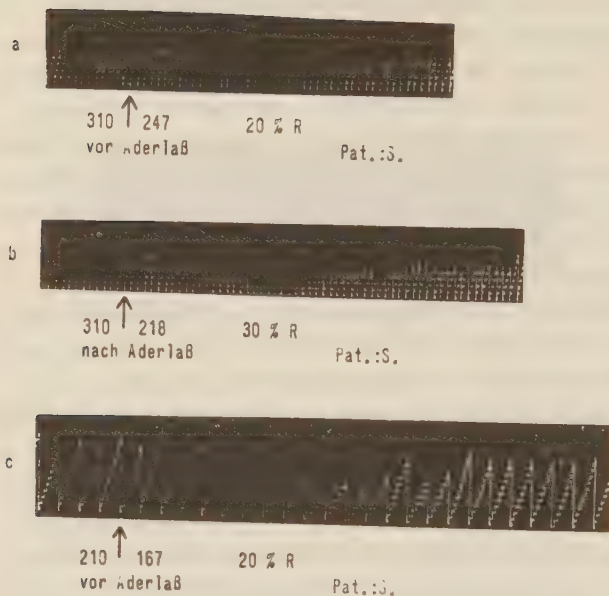


Abb. 5 : Antidiuretische Aktivität des Plasmas eines
 Ödematösen Herzpatienten vor (a u. c, bei ver-
 schiedenen Tieren) und nach Aderlaß (b). Details
 betr. Registrierung wie im Text zu Abb.2.
 Zeitschreibung: a,b = 10 sec, c = 30 sec. Die
 Retention vor Aderlaß (a) beträgt 20 % und steigt
 auf 30 % nach 300 ml Aderlaß (b) an. Das entspricht
 einem ADH-Spiegel von 0,2 μ E bzw 0,3 μ E / 0,5 ml
 Plasma. c gibt die Harnverminderung des vor Aderlaß
 gewonnenen Plasmas wieder, welches 14 Tage tiefgekühlt
 aufbewahrt wurde. Es ergibt sich eine Retention von
 20 % wie in Abb. a.

Die Harnretention von 20 % entspricht einem ADH-Spiegel von etwa 0,2 μ E Lysin-Vasopressin pro 0,5 ml Plasma, während der zweite Wert mit einem Plasmaspiegel von 0,3 μ E Lysin-Vasopressin pro 0,5 ml verglichen werden kann.

Das vor Aderlaß gewonnene Plasma wurde 14 Tage lang tiefgekühlt bei -5° C aufbewahrt. Dann ließen wir es bei Zimmertemperatur auftauen und injizierten anschließend einem Testtier die Menge von 0,5 ml. Dabei zeigt sich (Abb. 5c), daß die antidiuretische Aktivität noch voll erhalten ist; sie bewirkte nämlich, ebenso wie das vor 2 Wochen getestete Plasma, eine Retention von 20 %.

Zum Vergleich mit der erkrankten Person werden die Blutentnahmen eines gesunden, 35-jährigen Mannes vor und nach einem Aderlaß vom 500 ml geprüft.

Die Osmolalität des Plasmas beträgt vor Aderlaß 318 mosm und nach Aderlaß 334 mosm. Die Retentionswerte sind in Abbildung 6 wiedergegeben. Sie zeigen, daß das vor Aderlaß gewonnene Plasma eine Retention von 10 % (Abb. 6a) und das nach Aderlaß entnommene Plasma eine Diureseabnahme von 20 % bewirkt (Abb. 6b). Der Vasopressinspiegel ist also auch bei der gesunden Vergleichsperson nach Aderlaß angestiegen. Er beträgt 0,2 μ E / 0,5 ml Plasma nach Aderlaß gegenüber 0,1 μ E / 0,5 ml vor Aderlaß. ~

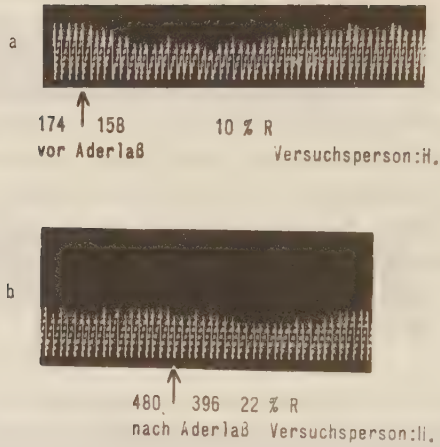


Abb. 6 : Antidiuretische Aktivität einer gesunden Person vor (a) und nach 500 ml Aderlaß (b). Details betr. Registrierung wie im Text zu Abbildung 2. Zeitschreibung: 10 sec. In a zeigt sich eine Retention von 10 %, während sie in b 22 % beträgt. Das entspricht einem ADH-Spiegel von etwa $0,1 \mu\text{E} / 0,5 \text{ ml}$ vor gegenüber $0,2 \mu\text{E} / 0,5 \text{ ml}$ Plasma nach Aderlaß

B) Veränderungen des ADH-Gehaltes im Plasma beim CARTER-ROBBINS-TEST an einer gesunden Person.

Besteht bei einem Kranken eine Polyurie mit niedrigem spezifischem Gewicht (50 mosm/l), so handelt es sich meist um eine Störung der Wasserrückresorption in der Niere oder um eine primär gesteigerte Flüssigkeitszufuhr.

Differentialdiagnostisch steht man vor der Aufgabe, verschiedene Krankheitsbilder voneinander zu trennen: Eine Form der krankhaft gesteigerten Diurese ist der Diabetes insipidus. Man unterscheidet eine diencephalhypophysäre Form von einer renalen. Bei der ersten handelt es sich um einen Mangel an Adiuretin und bei der zweiten um eine Verminderung der Ansprechbarkeit der Tubulusepithelien auf ADH bei normaler Hormonproduktion.

Die angeborene, fast nur bei kleinen Kindern beschriebene Form des nephrogenen Diabetes insipidus ist selten; pathologisch-anatomisch findet man keinerlei Veränderungen der Nieren. Möglicherweise handelt es sich hierbei um einen angeborenen Enzymdefekt der Tubulusepithelien. Die erworbene Form des renalen Diabetes insipidus tritt auf bei selektiver Schädigung der Tubuli z.B. bei chronischer Pyelonephritis, Nierenamyloidose und Hydronephrose.

Einer "krankhaft" gesteigerten Diurese liegt weiterhin mitunter eine psychogene Polydipsie zugrunde. Hier handelt es sich nicht um eine Störung der Hypophysenfunktion oder der Tubulusepithelien.

Die erwachsenen Patienten mit Diabetes insipidus scheiden Harnmengen von 5 bis 30 ltr/Tag mit einem spezifischen Gewicht von 1001 - 1005 aus. Nehmen sie mehrere Stunden keine Flüssigkeit auf, so führt das zur Hämokonzentration, zur Exsikkose und schließlich zum Kollaps.

Zur Unterscheidung der drei Formen des Diabetes insipidus, nämlich der diencephal hypophysären, der renalen und der psychogenen Polydipsie bedient man sich des CARTER-ROBBINS-(HICKEY-HARE-) Testes (9). Ihm liegt folgende Vorstellung zugrunde:

Die Infusion hypertonischer Kochsalzlösung bewirkt beim Gesunden wie auch im allgemeinen bei Menschen mit psychogener Polydipsie eine Abnahme der Urinmenge mit gleichzeitigem Anstieg des spezifischen Gewichtes des Harns. Bei Patienten mit Diabetes insipidus centralis zeigt sich die Diureseabnahme und Harnkonzentrierung dagegen nicht nach Applikation hypertoner NaCl-Lösung sondern erst nach Injektion von Pitressin, während bei der renalen Form des Diabetes insipidus die Urinausscheidung weder durch die Elektrolytinfusion noch durch Vasopressin beeinflusst wird.

Wir führen den CARTER-ROBBINS-Test folgendermaßen durch: Nachdem die Kranken mindestens zwei Stunden nichts getrunken haben, wird ein Blasenkatheter gelegt. Anschließend nehmen sie im Laufe einer Stunde 20 ml Wasser pro kg Körpergewicht zu sich. Von Beginn der Flüssigkeitszufuhr an wird der Harn in 15 Minuten-Perioden gesammelt, und auf seine Osmolalität geprüft. Sobald das Harnminutenvolumen auf mehr als 5 ml pro Minute ansteigt, gibt man 45 Minuten lang als Tropfinfusion intravenös pro Minute und pro kg Körpergewicht 0,25 ml einer 2,5%igen NaCl-Lösung. - Im Anschluß daran wird das während der verschiedenen Diuresezustände gewonnene Plasma auf seine antidiuretische Aktivität im Rattendiuresetest untersucht.

Wir führen den CARTER-ROBBINS-Test bei einer 43-jährigen, klinisch gesunden weiblichen Person mit einem Gewicht von 83 kg durch (Abb.7).

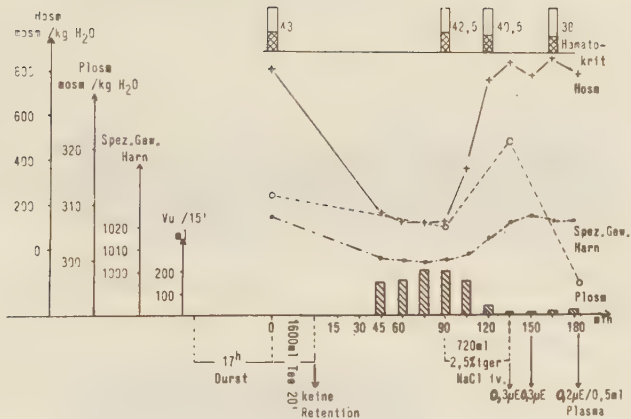


Abb. 7 : CARTER-ROBBINS-Test bei einer gesunden Person.

Änderung des osmotischen Drucks im Plasma (Plasm in mosm/kg H₂O), der Harnosmolalität (Hosm in mosm/kg H₂O) und des spezifischen Gewichtes des Harns (Spez. Gew.) nach Wasserbelastung und nach Infusion von 2,5 %iger NaCl-Lösung. Das Urinvolumen (Vu/15' in ml) ist in 15 min-Perioden eingetragen und der ADH-Spiegel in μE/0,5 ml Plasma. Nach Flüssigkeitszufuhr keine Retentionswirkung des Plasmas im Diuresetest an der Ratte. Nach Infusion einer hypertonen NaCl-Lösung zeigt sich deutliche Antidiuresis. Damit ist kein Hinweis für einen Diabetes insipidus vorhanden.

Der Test beginnt nach zweistündigem Dursten. Anschließend trinkt die Explorandin 1600 ml Tee im Laufe einer Stunde. 90 min nach Beginn der Flüssigkeitsaufnahme beginnt die intravenöse Infusion von 720 ml 2,5 %iger NaCl-Lösung. Die Osmolalität des Harns ist bis zu diesem Zeitpunkt von 818 mosm vor Durst auf 115 mosm abgesunken, die des Plasmas von 312 auf 306 mosm, und das Harnvolumen beträgt 16 ml in der Minute.

Etwa 20 min nach Beginn der Infusion der 2,5 %igen NaCl-Lösung treten eine Veränderung des Harnminutenvolumens auf 10 ml pro Minute und ein Anstieg der Harnosmolalität auf 365 mosm ein. Unmittelbar nach Ende der Infusion steigt die Plasmaosmolalität auf 322 mosm an. Die stärkste Antidiurese ist 20 Minuten nach Infusionsende erreicht. Es werden nur noch 2 ml pro Minute mit einer Osmolalität von 796 mosm ausgeschieden, die Osmolalität des Plasmas beträgt 328.

50 Minuten nach Beendigung der Zufuhr von hypertoner Kochsalzlösung beginnt die Antidiurese nachzulassen. Der osmotische Druck des Plasmas ist zu diesem Zeitpunkt auf 296 mosm abgesunken, und das Harnminutenvolumen erreicht jetzt 4 ml pro Minute bei einer Osmolalität von 800 mosm.

Der Rattendiuresetest ist in Abbildung 8 wiedergegeben. Nach Zufuhr von 1600 ml Tee läßt sich keine Harnretention bei dem Versuchstier erkennen (Abb. 8a). Das sofort nach Beendigung der 2,5 %igen NaCl-Infusion gewonnene Plasma bewirkt eine Diuresisverminderung um 29 % gegenüber der Vorperiode (Abb. 8b). Nach der Tabelle auf Seite 7 entspricht dies etwa einem Gehalt von $0,3 \mu\text{E}$ Lysin-Vasopressin pro 0,5 ml Plasma. Die dritte Blutentnahme wurde 15 min nach Beendigung der Kochsalzinfusion gemacht, also zur Zeit der stärksten Antidiurese. Hier zeigt sich eine Retention von 30 % (Abb. 8c). Nach unserer Auswertung entspricht dies ebenfalls einer Vasopressinmenge von $0,3 \mu\text{E}$ / 0,5 ml Plasma. Nach weiteren 30 Minuten, d.h. als klinisch die Antidiurese wieder nachließ, zeigt das Plasma nur noch eine Retention von 17% (Abb. 8d). Der Adiuretinspiegel der Versuchsperson hat sich also auf $0,2 \mu\text{E}$ / 0,5 ml Plasma ermindert.

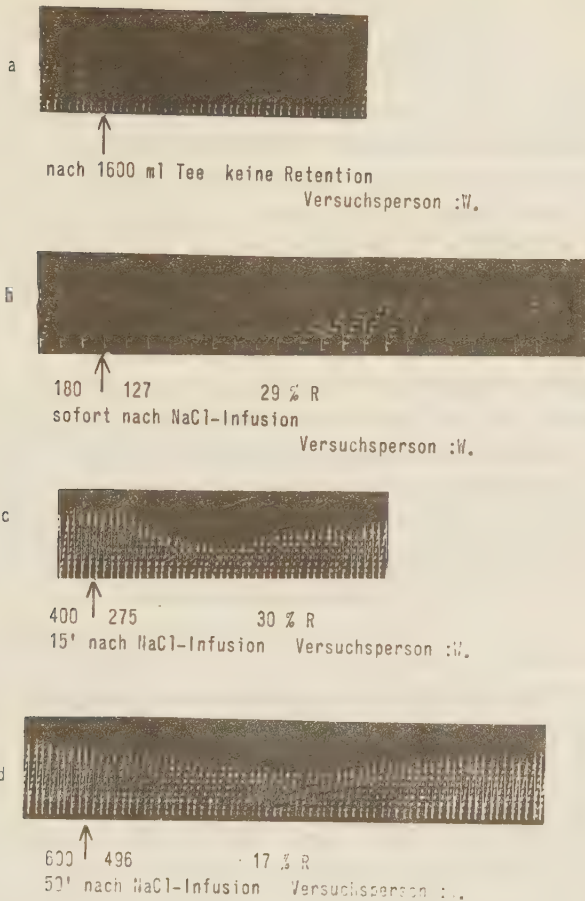


Abb. 8 : Die Kurven a bis d geben den CARTER-ROBBINS-Test bei der Versuchsperson W. wieder. Details betr. Registrierung wie im Text zu Abbildung 2. Zeiteinheit bei a, c, d = 10 sec, bei b = 30 sec. Nach Flüssigkeitszufuhr (a) ist kein ADH nachweisbar; während es bei b u. c etwa $0,3 \mu\text{E}$ beträgt, ist es in d auf $0,2 \mu\text{E}$ / $0,5 \text{ ml}$ Plasma abgesunken.

C) Untersuchungen über den ADH-Gehalt im Plasma
bei Diabetes insipidus

Fall 3:

Eine 53-jährige Patientin litt seit etwa 6 Monaten unter zunehmendem Durstgefühl. Vor der Klinikaufnahme habe die tägliche Trinkmenge 14 bis 19 ltr betragen. Die Urinmenge sei entsprechend groß gewesen. Gleichzeitig bestanden in die rechte Brust ausstrahlende Kreuz- und Rückenschmerzen. Seit 3 Monaten sei es zu neuralgieartigen Schmerzen im Bereich der Nase und rechten Augenbraue gekommen.

Klinisch ließ sich folgender Befund erheben:

Die Patientin befand sich in einem reduzierten Allgemeinzustand. Auf der Schädelcalotte rechts frontoparietal war eine 50-pfennigstückgroße Erhabenheit zu tasten. Röntgenologisch ergab sich ein starker Verdacht auf Tumormetastasen im dorsalen Teil des Os frontale rechts und in der Epiphyse. Der Türkensattel erschien unauffällig. Im Thoraxbereich bestand eine deutliche Druckschmerzhaftigkeit und Auftreibung der 3. und 4. Rippe links. Röntgenologisch zeigten sich metastasenverdächtige Aufhellungen im Bereich der 3. Rippe und eine teilweise Zerstörung der 4. Rippe. Leber und Milz waren nicht tastbar vergrößert.

Die klinische Diagnose lautete: Diabetes insipidus centralis durch Metastase im Hypothalamus - Hypophysenhinterlappen-System bei unbekanntem Primärtumor. Mit 10 E Pitressin i.m. täglich ließ sich der Diabetes insipidus beherrschen. Trotzdem kam es im weiteren Verlauf der sich verschlechternden Grunderkrankung zu erheblicher Zunahme der Schmerzen, zu vorübergehend auftretendem halbseitigen Schwitzen, zu Abducensparese und schließlich zum Exitus letalis im Kreislaufversagen.

Die Sektion ergab ein Bronchialcarzinom (Plattenepithel, Durchmesser 1 cm) rechts mit ausgedehnter Metastasierung in die Rippen, Calotte, Wirbelsäule, Leber, Pankreas und beide Nebennieren. Die Gesamthypophyse war metastatisch völlig zerstört.

a). Durstversuch:

Die Patientin wurde bis zu ihrer Aufnahme in die Klinik nicht mit Vasopressin behandelt. Sofort nach der Einlieferung haben wir Blut aus der Vena cubitalis entnommen. Anschließend durstete sie 120 min. Danach wurde ihr Vasopressin-Nasenspray appliziert und 3 Stunden später nochmals Plasma gewonnen. Der Rattendiuresetest ist in Abbildung 9 wiedergegeben. Er zeigt weder vor Durst, als die Plasmaosmolalität 312 mosm betrug, noch nach Durst, als der osmotische Druck des Plasmas auf 333 mosm angestiegen war, eine Harnretention der Ratte. Um zu zeigen, daß das Tier aber auf Injektionen von Vasopressin mit einer Diureseabnahme reagiert, werden 0,3 μ E Lysin-Vasopressin gespritzt. Es ergibt sich eine Retention von 28 % (Abb. 9c). Dieser Wert stimmt mit den Angaben der Tabelle 1 (S.7) überein. 3 Stunden nach Applikation von etwa 75,0 E Vasopressin-Nasenspray zeigt das Plasma der Patientin 19 % Retention im Rattendiuresetest (Abb. 9d).

b). CARTER-ROBBINS-Test:

Wir führen bei dieser Patientin ebenfalls den CARTER-ROBBINS-Test durch. Vor Versuchsbeginn beträgt das Harnminutenvolumen 10 ml pro Minute, die Osmolalität im Urin 108 und im Plasma 355 mosm. Im Verlauf von 45 Minuten werden 710 ml einer 2,5 %igen NaCl-Lösung intravenös infundiert. Das Harnminutenvolumen steigt in dieser Zeit auf 16,4 ml pro Minute an. Die Osmolalität von Harn und Plasma verändern sich gegenüber denjenigen vor Infusionsbeginn nicht signifikant: Im Plasma beträgt die Osmolalität 355 mosm vor der Infusion gegenüber 360 mosm nach der Infusion. Die Osmolalität des Urins lag bei 108 mosm vor Infusionsbeginn, etwa 30 Minuten nach Beginn der Infusion sank sie auf 91 ab und betrug am Ende der Infusion wieder 108 mosm. Nach Injektion von 3 E Pitressin i.v. sinkt das Harnminutenvolumen innerhalb der ersten Viertelstunde auf 5 ml pro Minute und nach weiteren 30 Minuten werden nur noch 1,3 ml in der Minute ausgeschieden. Parallel zur Abnahme der Harnmenge ist ein Anstieg der Harnosmolalität bis auf 602 mosm zu beobachten. Die Osmolalität des Plasmas beträgt zu diesem Zeitpunkt 365 mosm. (Abb. 10).

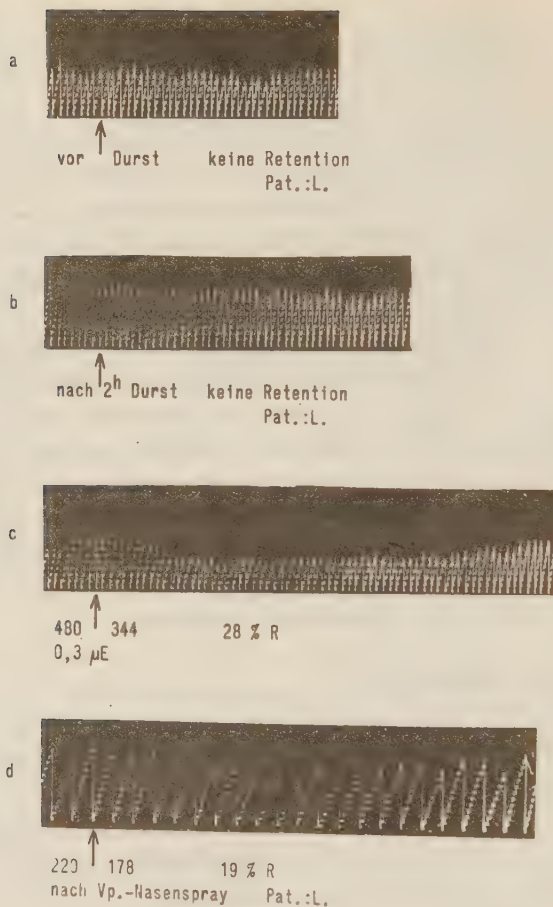


Abb. 9 : Die Injektion von 0,5 ml Plasma einer Patientin mit Diabetes insipidus centralis zeigt weder vor (a) noch nach (b) einer 2-stündigen Durstperiode eine anti-diuretische Aktivität. Die Injektion von 0,3 µE synthetischem Lysin-Vasopressin gibt den Beweis für die Empfindlichkeit der Ratte (c). 3 Stunden nach Anwendung eines Vasopressin-Nasensprays (d) bei der

Patientin zeigt ihr Plasma eine Retention von 19 %
(d.h. 0,2 μ E / 0,5 ml Plasma). Details betr. Registrierung wie im Text zu Abb.2. Zeitschreibung
a,b,c = 10 sec; d = 30 sec.

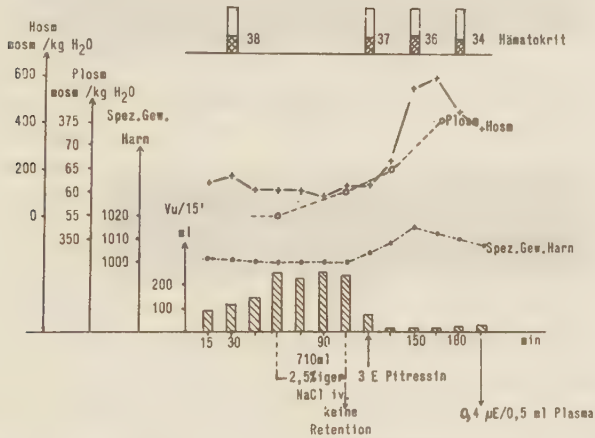


Abb. 10 : CARTER-ROBBINS-Test bei einer Patientin mit Diabetes insipidus centralis. Änderung des osmotischen Drucks im Plasma (Plosm in mosm/kg H₂O), der Harnosmolalität (Hosm in mosm/kg H₂O) und des spezifischen Gewichts des Harns (spez. Gew.) nach Infusion von 2,5 %iger NaCl-Lösung und nach Injektion von 3 E Pitressin. Das Urinvolumen (Vu/15' in ml) ist in 15min.Perioden eingetragen und der ADH-Spiegel in μ E / 0,5 ml Plasma. Das Plasma zeigt keine antidiuretische Wirkung nach Infusion einer hypertonen NaCl-Lösung, sondern erst nach 3 E Pitressin iv. Dies Ergebnis spricht also für eine Diabetes insipidus centralis neurohormonalis.

Obwohl die Osmolalität im Plasma am Ende der Infusion auf 360 mosm angestiegen ist, kann keine antidiuretische Aktivität des Plasmas nachgewiesen werden (Abb. 11a)

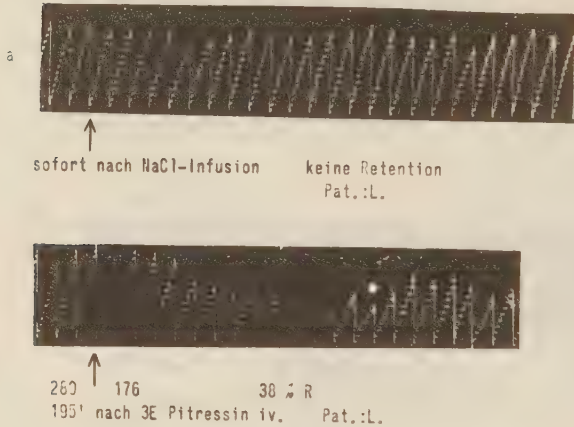


Abb. 11 : CARTER-ROBBINS-Test einer Patientin mit Diabetes insipidus centralis neurohormonalis. Details betr. Registrierung wie im Text zu Abb.2. Zeiteinheit = 30 sec. Nach Infusion hypertoner NaCl-Lösung ist keine antidiuretische Aktivität nachweisbar, während sich 195 min nach 3 E Pitressin iv. noch 38 % Retention (= 0,4 μ E Lysin-Vasopressin) zeigt. Dagegen kann 195 Minuten nach intravenöser Injektion von 3 E Pitressin noch eine Retention von 38 % gesehen werden. Das entspricht bei einem gesunden Menschen einem ADH-Gehalt von etwa 0,4 μ E Lysin-Vasopressin pro 0,5 ml Plasma. Zur Zeit der Pitressininjektion war die Plasmaosmolalität von 365 auf 374 mosm angestiegen.

III. Erörterung der eigenen Befunde

Die Ausschüttung von antidiuretischem Hormon aus dem Zwischenhirn-Hypophysenhinterlappensystem in die Blutbahn mit ihrer Auswirkung auf die renale Wasserausscheidung ist ein wichtiger Faktor für die Regulation der Flüssigkeitsbilanz des menschlichen Organismus. Es wird angenommen, daß Wasserzufuhr bei einem im Wassergleichgewicht befindlichen Organismus zu einer Verminderung der ADH-Ausschüttung, und damit zu einer verminderten H_2O -Rückresorption in den distalen Nierentubuli und zu einer vermehrten renalen Wasserausscheidung führt; schränkt man dagegen die Flüssigkeitsaufnahme eines Organismus ein, so führt die vermehrte Adiuretinabgabe aus dem Hypophysenhinterlappen an das Blut zu einer verstärkten H_2O -Rückresorption in der Niere und somit zu einer verminderten Harnausscheidung. Bei dieser Vorstellung liegt die Frage nahe, welche "Regelgröße" im menschlichen Körper die ADH-Ausschüttung beeinflußt. Grundlegende Untersuchungen dazu wurden von VERNEY (1947) vorgenommen. Er fand, daß die Injektion von 1,5 %iger NaCl-Lösung in die Arteria carotis interna eine prompte Abnahme der Urinmenge bewirkte. Er vermutete daher im Bereich der Carotis interna Osmorezeptoren, die auf Änderung der Blutosmolalität reagieren. VERNEYS Untersuchungen konnten von JEWELL (1957) bestätigt werden; andere Autoren (1, 24, 30, 40, 41) stellten fest, daß eine Erhöhung der Blutosmolalität die Vaso-pressinausschüttung anregt und somit die renale Wasserabgabe hemmt. Den Ausschüttungsmechanismus stellt man sich folgendermaßen vor: Eine Erhöhung des osmotischen Drucks im Blut führt zu stärkerer Erregung der Osmorezeptoren, die wahrscheinlich im Hypothalamus gelegen sind (43). Über die Nuclei supraoptici und paraventriculares und den Tractus supraopticohypophyseus wird schließlich eine vermehrte Abgabe von Adiuretin aus der Neurohypophyse an das Blut bewirkt. Wahrscheinlich wird das ADH nicht erst in der Neurohypophyse, sondern in den hypothalamischen Kernen gebildet. Von dort gelangt es auf der neurosekretorischen Bahn in den Hypophysenhinterlappen, der als Speicherorgan dient.

Bei allen diesen Untersuchungen blieb jedoch weitgehend unbekannt, welche Veränderungen der ADH-Gehalt im Plasma tatsächlich erfuhr, weil die Nachweismethoden für ADH zu unempfindlich waren. Wenn trotzdem Aussagen gemacht wurden, so beruhten sie auf Indizien zweiter Ordnung, d.h. es wurde u.B. aus den Veränderungen der Harnmenge bzw. der Harnkonzentration auf ADH im Plasma geschlossen. Bisher war es noch nicht möglich, die Höhe des Adiuretinspiegels im menschlichen Plasma mit einem der üblichen Testverfahren genau zu bestimmen. Die von uns verwendete Methode ist von den bekannten Nachweismethoden die empfindlichste; es gelingt mit ihr noch 0,1 μ E ADH nachzuweisen. Diese Empfindlichkeit liegt wahrscheinlich im Bereich der unter pathologischen und physiologischen Zuständen vorkommenden ADH-Menge in 0,5 - 1,0 ml Plasma des Menschen. Da aber auch andere Substanzen z.B. Hypertensin, Ferritin, Serotonin und Adrenalin antidiuretisch wirken (34), darf man die im Plasma gefundene antidiuretische Aktivität nicht ohne weiteres mit Adiuretin gleichsetzen. Um die antidiuretische Wirkung des Plasmas mit ADH zu identifizieren, wurden von HEINTZ (1960) vier Forderungen aufgestellt:

- I. Absinken der antidiuretischen Aktivität im Plasma bei der untersuchten Person nach Wasserzufuhr.
- II. Qualitativ gleichartiger diuresehemmender Effekt von ADH und Plasma am Testtier.
- III. Fehlen der antidiuretischen Aktivität im Plasma bei Diabetes insipidus centralis.
- IV. Quantitative Vergleichbarkeit zwischen der antidiuretischen Wirkung von 1 ml Plasma und der nach Berechnungen (an Hand von Indizien !) wahrscheinlich in 1 ml Plasma vorhandenen ADH-Menge.

Unsere Methode wurde auf diese vier Kriterien hin geprüft: Es ließ sich zeigen, daß die antidiuretische Aktivität im Plasma einer gesunden Person nach reichlich Flüssigkeitszufuhr absank (11). Bei der Nachprüfung des zweiten Punktes ergab sich, daß Injektionen von menschlichem Plasma und von synthetischem Vasopressin ähnliche diuresehemmende Effekte beim Versuchstier

bewirken (Abb. 3a u. b), obwohl im menschlichen Körper Arginin-Vasopressin gebildet wird und wir als Vergleichslösung synthetisches Lysin-Vasopressin verwendeten. Beim Diabetes insipidus centralis handelt es sich um einen isolierten Ausfall des Adiuretins. Will man daher mit einer Methode wirklich nur das antidiuretische Hormon nachweisen, darf sich nach Injektionen des Plasmas eines Kranken mit Diabetes insipidus centralis kein diuresehemmender Effekt zeigen. Wie Abbildung 9 und 11 zeigen, war das auch bei uns nicht der Fall. Somit haben wir den 3. Punkt der von HEINTZ angegebenen Forderungen erfüllt. Nach Schätzungen und indirekten Berechnungen über den ADH-Gehalt im menschlichen Plasma werden 1 bis 2 $\mu\text{E}/\text{ml}$ Plasma angenommen (29, 35, 38, 39). Unsere Untersuchungsergebnisse liegen größenordnungsmäßig im Bereich dieser theoretisch gefundenen Werte und erfüllen so die letzte der angegebenen Forderungen.

Wir dürfen daher annehmen, daß es sich bei den von uns gezeigten antidiuretischen Wirkungen um ADH handelt.

In unseren Untersuchungen an Patienten mit Ödemen kardialer Genese und Aszites fanden wir ADH-Werte von 0,1 μE (Pat.B), 0,1 μE (Pat.St.) und 0,2 $\mu\text{E} / 0,5 \text{ ml}$ Plasma (Pat.S.). Bei einer klinisch gesunden Person im Wassergleichgewicht ließ sich ein ADH-Wert von 0,1 $\mu\text{E} / 0,5 \text{ ml}$ aufzeigen (s.a. Tab.2, S. 32). Dieser Befund steht im Einklang mit weiteren Untersuchungen (11), die im normalen menschlichen Plasma einen Vasopressinspiegel von 0,1 bis 0,2 $\mu\text{E} / 0,5 \text{ ml}$ angeben. Eine isolierte permanente Steigerung der ADH-Ausschüttung kann also bei den von uns untersuchten Patienten mit kardialen Ödemen nicht festgestellt werden. Diese Ergebnisse decken sich auch mit denen auf Grund von Indizien gewonnenen Befunden anderer Autoren (3, 18, 42). Diese stellten fest, daß bei Patienten mit kardialen Ödemen nach Wasserbelastung bis zum Auftreten der maximalen Diurese die gleiche Zeit vergeht wie bei Gesunden. Daraus folgerten sie eine normale ADH-Inkretion bei diesen erkrankten Personen.

Für die Ödempathogenese und Aszitesausbildung bei Herzinsuffizienz werden eine Reihe von Faktoren verantwortlich gemacht:

1. ein erhöhter hydrostatischer Druck der Venen und Kapillaren; 2. eine sich daraus ergebende Kapillarwandhypoxie, die eine gesteigerte Permeabilität zur Folge hat; 3. eine vermehrte Na- bzw. NaCl-Retention in der Niere. Diese kommt einmal durch Absinken der glomerulären Filtration, d.h. der glomerulär filtrierten Na-Menge, zum anderen durch eine vermehrte Na-Rückresorption im distalen Tubulus zustande. Hierbei soll u.a. ein erhöhter Aldosteronspiegel von Bedeutung sein. Dieser führt zu vermehrter Wasserretention im Körper und fördert die Ausbildung von Ödemen und Aszites. Da wir in unseren Experimenten keinen gegenüber der Norm erhöhten ADH-Spiegel im Plasma nachweisen konnten, schließen wir, daß dem Adiuretin für die Entstehung des kardialen Ödems keine ursächliche Bedeutung beizumessen ist.

Weitere Untersuchungen zeigen bei einem Patienten mit kardialen Ödemen (Pat.S.) und bei der klinisch gesunden Versuchsperson, nach Aderlaß, einen Anstieg des ADH im Plasma von 0,2 auf 0,3 bzw. von 0,1 auf 0,2 μE / 0,5 ml Plasma (s.auch Tab. 2. S. 32). Die Osmolalität des Plasmas erhöht sich im gleichen Zeitraum von 312 auf 328 mosm bzw. von 318 auf 334 mosm. Es ergibt sich also, daß eine akute Verminderung des Blutvolumens - hier durch Aderlaß - zu einer vermehrten Ausschüttung von Adiuretin führt, das an der Niere einem weiteren Wasserverlust entgegenwirkt. Ähnliche regulative Vorgänge liegen vermutlich auch der vermehrten ADH-Inkretion nach Aszites-Punktion bei Patienten B. und St. zugrunde. Hier steigt der Adiuretinspiegel in beiden Versuchen von 0,1 auf 0,2 μE / 0,5 ml Plasma unmittelbar nach einer Aszites-Punktion (s. auch Tab. 2. S. 32) an, während sich die Osmolalität von 301 auf 318 mosm bzw. von 258 auf 285 erhöht. Möglicherweise kommt es durch die Druckentlastung im Peritonealraum unter der Aszites-Punktion zum Abstrom von Plasmawasser in die Peritonealhöhle. Damit wäre eine Abnahme des Blutvolumens verbunden. Wir können also feststellen, daß Flüssigkeitsentzug durch Aderlaß oder Aszites-Punktion eine vermehrte ADH-Ausschüttung zur Folge haben.

Nach GAUER (1956) führt ein vermindertes Blutvolumen zur Reizung von Volumenrezeptoren im linken Vorhof, die wahrscheinlich über sensible Vagusfasern mit höheren Zentren in Verbindung stehen (33) und eine vermehrte ADH-Ausschüttung bewirken. - Nach einer Hypothese reagieren die Osmorezeptoren im menschlichen Körper auf extrazellulären Anstieg der Osmolalität mit einer Volumenverminderung ihrer Zellen, d.h. mit Flüssigkeitsausstrom. Die gleiche Reaktion, also ebenfalls Volumenverminderung, kann man nach extrazellulärem Flüssigkeitsentzug erwarten. Über diese zwei Mechanismen könnte also die von uns festgestellte Erhöhung des ADH-Spiegels nach dem Aderlaß erfolgt sein. Außerdem bewirkt möglicherweise die Hypovolämie eine vermehrte Aldosteron Freisetzung, das durch vermehrte Na^+ und entsprechende Cl^- - Retention zu einer Steigerung des osmotischen Druckes im Blut führt und somit auch einen Einfluß auf die vermehrte ADH-Ausschüttung hat.

Untersuchungen	mosm/kg H ₂ O	Harn- retention (b.d.Ratte)	ADH μE/0,5ml	Diagnose
vor				
Aszites-Funktion	301	29 %	0,1 *)	Herz- insuffizienz
nach				
Aszites-Funktion	318	41 %	0,2 *)	
vor				
Aszites-Funktion	258	13 %	0,1	Herz- insuffizienz
nach				
Aszites-Funktion	285	25 %	0,2	
vor				
Aderlaß	312	20 %	0,2	Herz- insuffizienz
nach				
Aderlaß	328	30 %	0,3	
vor				
Aderlaß	318	10 %	0,1	klinisch gesund
nach				
Aderlaß	334	20 %	0,2	
90' nach				
1600 ml Tee	306	nicht nachweisbar		klinisch gesund
nach 2,5 %iger				
NaCl-Infusion				
iv	322	29 %	0,3	
15' nach				
NaCl-Infusion	328	30 %	0,3	
50' nach				
NaCl-Infusion	296	17 %	0,2	

Tabelle 2 : Zusammenstellung der im Plasma bestimmten Osmolalitätswerte in mosm/kg H₂O und der prozentualen Retentionen im Ratten-Diurese-Test mit Angabe über den ADH-Gehalt / 0,5 ml Plasma bei Patienten mit Herzinsuffizienz und gesunden Vergleichspersonen.

*) Es handelt sich in dieser speziellen Untersuchung um ein besonders empfindliches Versuchstier, wie die Kurven in Abb. 3b und die Erläuterungen auf S. 9 angeben.

Die engen Beziehungen zwischen den akuten Änderungen im Wasserhaushalt, der Osmolalität und der ADH-Ausschüttung im Plasma lassen sich auch im CARTER-ROBBINS-Test bei einer Normalperson aufzeigen. Nach reichlicher Flüssigkeitszufuhr sinkt die Plasmaosmolalität von 312 auf 306 mosm ab. Dies bewirkt eine Hemmung der ADH-Ausschüttung, so daß keine antidiuretische Aktivität mehr nachgewiesen werden kann (Abb. 8a). Sofort nach Infusion von 720 ml hypertonen Kochsalzlösung steigt die Osmolalität im Plasma auf 322 mosm an. Gleichzeitig können im Rattendiuresetest 0,3 μ E Vasopressin / 0,5 ml Plasma aufgezeigt werden (Abb. 8b). Als klinisch die Antidiurese wieder nachläßt, und die Plasmaosmolalität auf 296 abfällt, finden sich im Plasma nur noch 0,2 μ E Vasopressin / 0,5 ml (Abb. 8d). Eine Änderung der Blutosmolalität ist also unter den angegebenen Untersuchungsbedingungen stets von einer gleichgerichteten Änderung des ADH-Gehaltes begleitet.

Anders liegen die Verhältnisse bei dem untersuchten Fall eines diencephal-hypophysären Diabetes insipidus. Hier kann auch nach starkem Anstieg der Plasmaosmolalität, nach 2-stündigem Dursten, (von 312 mosm auf 333 mosm) kein Adiuretin nachgewiesen werden (Abb. 9b). Dagegen ist sogar 3 Stunden nach Applikation von Vasopressin-Nasenspray im Rattendiuresetest noch eine Harnretention nachweisbar (Abb. 9d).

Im CARTER-ROBBINS-Test beim Diabetes insipidus centralis zeigt sich unter der Infusion von 15,7 ml / min einer 2,5 %igen NaCl-Lösung ein Anstieg des Harnminutenvolumens von etwa 10 ml vor Infusion auf 16,5 ml / min unter der Infusion.

Der osmotische Druck des Plasmas steigt von 355 mosm vor der Infusion auf 360 mosm unter der Infusion an. Nach Injektion von 3 E Pitressin sinkt das Harnminutenvolumen sofort ab. 195 min danach konnten im Plasma der Patientin noch 0,4 μ E Vasopressin / 0,5 ml nachgewiesen werden.

Diese Beobachtung legt die Frage nach der Halbwertszeit des exogenen ADH nahe. Der Abbau eines Stoffes im Organismus wird im allgemeinen in Abhängigkeit von der Zeit t durch eine

Exponentialfunktion beschrieben (16). In diesem Zusammenhang gilt:

$$m_t = m_0 \cdot e^{kt}, \quad (1)$$

wobei m_0 die Masse des einem Abbau unterworfenen Stoffes zur Zeit $t = 0$, m_t die Masse des Stoffes zur Zeit t und k eine für den Abbauprozess typische Konstante bedeutet.

Statt die Abbaugeschwindigkeit durch k zu charakterisieren, kann man auch die Halbwertszeit T angeben, in der die Hälfte der Masse m_0 abgebaut wird, Also gilt:

$$\frac{1}{2} = e^{kT} \quad (2)$$

Aus (1) folgt durch Logarithmieren:

$$\lg m_t = \lg m_0 + kt \cdot \lg e,$$

d.h.

$$k \cdot \lg e = \frac{\lg m_t - \lg m_0}{t} \quad (3)$$

Durch Logarithmieren von (2) ergibt sich :

$$- \lg 2 = k T \cdot \lg e,$$

d.h.

$$T = \frac{- \lg 2}{k \cdot \lg e}$$

Setzt man für $k \cdot \lg e$ den Wert aus (3) ein, so erhält man :

$$T = \frac{t \cdot \lg 2}{\lg m_0 - \lg m_t}$$

Diese Gleichung gestattet, in einfacher Weise aus der Anfangsmasse m_0 , der Zeit t und der zur Zeit t noch nicht abgebauten Masse m_t die Halbwertszeit T zu berechnen.

In unserem Fall soll unter m_0 die Masse von ADH pro 0,5 ml Plasma verstanden werden. Freilich läßt sich aus unseren Versuchsgrundlagen dieser Wert nur approximativ ermitteln. Nimmt man an, daß die 3 E Pitressin, die der Patientin zugeführt werden, sich auf das Plasma (62 % von 5 ltr) von 3,1 ltr verteilen, so wird m_0 mit 485 uE anzunehmen sein.

Nach $t = 195$ min wurde $m_t = 0,4 \mu\text{E}$ bestimmt. Also gilt:

$$T = \frac{195 \lg 2}{\lg 485 - \lg 0,4} \text{ Minuten ;}$$

daraus ergibt sich die Halbwertszeit

$$\underline{T = 19 \text{ Minuten.}}$$

Abbildung 12 zeigt die graphische Darstellung des Abbaues des exogen zugeführten ADH in Abhängigkeit von der Zeit unter Zugrundelegung einer Exponentialfunktion.

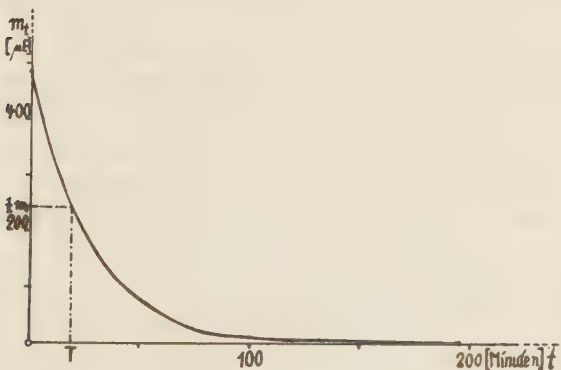


Abb. 12 : Graphische Darstellung des Abbaues des einer Patientin mit Diabetes insipidus centralis. exogen zugeführten ADH unter Zugrundelegung einer Exponentialfunktion und der Meßdaten $m_0 = 485 (\mu\text{E})$, $t = 195$ (Minuten) und $m_t = 0,4 (\mu\text{E})$.

Nimmt man an, daß das Verteilungsvolumen für das exogene ADH größer ist als das Plasmavolumen oder nach SHARE (1962) sogar größer als das Blutvolumen, so ergäben sich noch höhere Werte. Für den Organismus von Hunden fand SHARE $T = 5,9$ min, für den der Ratten fanden GINSBURG und HELLER (1953) $T = 0,85$ min. Inzwischen haben CZACZKES und Mitarbeiter (1964) am überwässerten Menschen ebenfalls mit Hilfe des Ratten-Diurese-Tests Untersuchungen über die Halbwertszeit (T) durchgeführt. Diese Autoren geben einen Wert von $T = 16 - 17$ min an.

IV. Zusammenfassung

Eine verbesserte Nachweismethode für das antidiuretische Hormon (ADH) im Ratten-Diurese-Test ermöglicht auch die Bestimmung der im Plasma des Menschen vorhandenen ADH-Mengen. Mit diesem Test wurde die Größe und das Verhalten des ADH-Gehaltes im Plasma und seine Abhängigkeit vom osmotischen Druck des Blutes bei Kranken mit Herzinsuffizienz vor und nach Aszites-Punktion, bei Gesunden und dekompensierten Herzkranke/sowie bei Gesunden und bei Diabetes insipidus-Kranken im CARTER-ROBBINS-Test geprüft.

nach Aderlass

Folgende Ergebnisse wurden gewonnen:

1. Der ADH-Gehalt im Plasma von drei Kranken mit kardialen Ödemen und Aszites ist gegenüber gesunden Personen nicht erhöht. Er beträgt 0,1 bis 0,2 μ E / 0,5 ml Plasma. Daraus läßt sich folgern, daß dem ADH keine ursächliche Bedeutung in der Ödempathogenese beizumessen ist.
2. Nach Aszites-Punktion und Aderlaß bei drei Patienten mit Herzinsuffizienz steigen Osmolalität und ADH-Gehalt des Plasmas an. Es ist aus den Untersuchungen nicht ersichtlich, ob Verminderung des Blutvolumens oder Anstieg der Osmolalität als Reiz für die vermehrte ADH-Ausschüttung wirken.
3. Der CARTER-ROBBINS-Test und der Aderlaß bei klinisch Gesunden zeigen, daß der Adiuretinspiegel in Abhängigkeit von der Plasmaosmolalität ansteigt.
4. Beim Diabetes insipidus ist kein endogenes ADH nachweisbar. Auch nach Anstieg der Plasmaosmolalität im CARTER-ROBBINS-Test und im Durstversuch findet sich keine antidiuretische Aktivität.
5. Die Halbwertszeit von zugeführtem ADH im Plasma wurde bei einer Patientin mit Diabetes insipidus bestimmt. Sie beträgt etwa 19 Minuten.

V. Literaturverzeichnis

- 1 Abrahams, V.C. und M. Pickford: Simultaneous observations on the rate of urine flow and spontaneous uterine movements in the dog, and their relationship to posterior lobe activity. J. Phys., 126, 329, 1954.
- 2 Berde, B. und A. Cerletti: Über die antidiuretische Wirkung von synthetischem Lysin-Vasopressin. Helv. Physiol. Acta, 19, 135, 1961.
- 3 Bernstein, St., H. und R.E.Weston, G.Ross, J.Grossmann, J.B.Hanenson und L.Leiter: Studies on intravenous water diuresis and nicotine and pitressin anti-diuresis in normal subjects and patients with liver disease. J.clin. Invest., 32, 422, 1953
- 4 Birchard, W.H., T.E.Prout, T.F.Williams und J.Rosenbaum: Diuretic responses to oral and intravenous water load in patients with hepatic cirrhosis. J.Lab.clin.Med., 48, 26, 1956.
- 5 Buchborn, E.: Ein quantitativer biologischer Adiuretin- (Vasopressin-) Nachweis an der Kröte. Zschr.exper.Med., 125, 614, 1955.
- 6 Buchborn, E.: Adiuretin und Serumosmolarität. Klin.Wschr., 34, 953, 1956.
- 7 Buchborn, E.: Plasma level of antidiuretic hormone and serum osmolality in normal human adults. Edocrin., 61, 375, 1957.
- 8 Burn, H.J., Finney, D.J. und L.G.Goodwin: Biological standardisation. Oxford University Press. 2nd, ed. 1950.
- 9 Carter, A.C. und J.Robbins: Use of hypertonic saline infusion in differential diagnosis of diabetes insipidus and psychogenic polydipsia. J.clin. Endocrin., 7, 753, 1947

- 10 Czaezkes, J.W., Kleemann, C.R. und M.Koenig: Physiologic
Studies of Antidiuretic Hormone by its direct
measurement in human Plasma.
J.clin.Invest., 8, 1625, 1964.
- 11 Drews, E.F. Persönliche Mitteilungen. 1963.
- 12 Friedberg, V. und H.Vorherr: Verbesserte Methode zum Adiuretin-
nachweis.
Klin.Wschr. 37, 1171, 1959.
- 13 Gauer, O.H.: Wechselbeziehungen zwischen Herz und Kreislauf.
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch., 22, 61, 1956.
- 14 Gauer, O.H. und J.P.Henry: Beitrag zur Homöostase des
extraarteriellen Kreislaufs.
Klin.Wschr., 34, 356, 1956.
- 15 Gauer, O.H. und P.Tata: Persönliche Mitteilungen. 1963.
- 16 Gauer, O.H. und P.Tata: Zum Wirkungsmechanismus von Vaso-
pressin,
Pflügers Archiv f.ges.Physiol., 278, 45, 1963
- 17 Ginsburg, M. und H.Heller: The clearance of injected vaso-
pressin from the circulation and its fate
in the body.
J.Endocrin., 2, 283, 1953.
- 18 Hanenson, I.B., B.Goluboff, J.Grossmann, R.E.Weston und
L.Leiter.: Studies on water excretion following intra-
venous hydration and administration of
pitressin on nicotine in congestive heart
failure.
Circulation, 13, 242, 1956.
- 19 Heintz, R. und E.Schneider: Untersuchungen über die antidiu-
retische und diuretische Aktivität des Plasmas
von Gesunden und Nierenkranken.
Klin.Wschr., 32, 819, 1957.
- 20 Heintz, R. und E.Schneider: Osmoregulation und renale Wasser-
ausscheidung bei ödematösen Herz- und Leber-
kranken.
Dtsch.Arch.f.klin.Med., 206, 483, 1960.
- 21 Heintz, R.: Diurese, Antidiurese und antidiuretisches
Hormon.
Münch.Med.Wschr., 15, 800, 1961.

- 22 Heintz, R. und E.Schneider: Über einen renalen Faktor in der Pathogenese des Ödems und der Spätstadien bei Herzinsuffizienz und Lebercirrhose. Die med.Welt, 3, 130, 1961.
- 23 Herken, H.: Die Rolle des Vasopressins in der Pathogenese des Ödems. Dtsch.med.Wschr., 82, 2177, 1957.
- 24 Holland, R.B., A.Cross und C.H.Sawyer: Milk ejections in the rabbit in response to intracarotid injections of hypertonic saline. Fed.Proc., 17, 73, 1958.
- 25 Jeffers, J.H., Livezey, H.M. und J.H.Austin: A method demonstrating an antidiuretic action of minute amounts of pitressin. Statistical analysis of results. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.), 50, 184, 1942.
- 26 Jewell, P.A. und E.B.Verney: An experimental attempt to determine the site of the neurohypophysial osmoreceptors in the dog. Philos.Transact.Roy.Soc.Biol.Sci., 240, 197, 1957.
- 27 Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion, Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer 1957.
- 28 Lauber, J.K. und W.J.Eversole: The use of the toad for bio-assay of mammalian antidiuretic hormone (vasopressin). Endocrin., 64, 316, 1959.
- 29 Lauson, H.D.: Problem of estimating rate of secretion of antidiuretic hormone in man. Amer.J.Med., 11, 135, 1951.
- 30 Lesbre, G.: Recherches expérimentales sur la sécrétion ocytotique. Thèse, Toulouse, 1960.

- 31 Lindner, E.B., A.Elmqvist und J.Porath: Gelfiltration as a method for purification of protein-bound peptides exemplified by Oxytocin and Vasopressin.
Nature, 184, 1565, 1959.
- 32 Lowry, O.H., N.J.Rosebrough, A.L.Farr und R.J.Randall: Protein measurement with the Folin Phenol Reagent. J.Biol.Chem., 193, 265, 1951.
- 33 Paintal, A.S.: Studies of right and left atrial responses. J.of Physiol., 120, 596, 1953
- 34 Pickford, M.: Antidiuretic substances. Pharm.rev., 4, 254, 1952.
- 35 Schröder, R. und D.Rott: Über die Bestimmung und das Verhalten von ADH im menschlichen Plasma. Klin.Wschr., 37, 1175, 1959.
- 36 Share, L.: Rate of disappearance of arginine vasopressin from circulating blood in the dog. Amer.J.Physiol., 203/6, 1176, 1962.
- 37 Stein, M., R.Schwartz und J.A.Mirsky: The antidiuretic activity of plasma of patients with hepatic cirrhosis congestive heart failure, hypertension and other clinical disorders. J.clin.Invest., 33, 77, 1954.
- 38 Theobald, G.W.: The alleged relation of hyperfunction of the posterior lobe of the hypophysis to eclampsia and the nephropathy of pregnancy. Clin.Sci., 1, 225, 1934.
- 39 Thorn, N.A.: Mammalian antidiuretic hormone. Physiol.Rev., 38, 169, 1958.
- 40 Verney, E.B.: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. Proc.Roy.Soc.Biol.Sci., 135, 25, 1947.
- 41 Verney, E.B.: La régulation de l'excrétion hydrique. Triangle, 3, 307, 1958.

- 42 White, A.G., G.Rubin und L.Leiter: Studies in edema IV.
Water retention and the antidiuretic hormone
in cardiac disease.
J.clin. Invest., 32, 931, 1953.
- 43 Woods, J.B. und P. Bard: Antidiuretic hormone secretion
in the cat with a centrally denervated
hypothalamus.
Ist.Internat.Congr.of Endocrinology,
Copenhagen, 1960, Comm.p.113.

Lebenslauf

Am 12. Mai 1939 wurde ich in Braunschweig als die Tochter des damaligen Studienassessors Albert Koch und seiner Frau Gertrud Koch, geb. Lins, geboren.

Meine Einschulung erfolgte 1945 in Elsterwerde/Sachsen.

Nach zwei Tagen wurde die Schule jedoch geschlossen, und ich konnte erst wieder Ostern 1946 die Volksschule in Broitzem/Braunschweig besuchen.

1948 verzogen wir nach Königstein/Taunus. Hier bestand ich 1950 die Aufnahmeprüfung zur höheren Schule und erhielt am 26. Februar 1959 das Zeugnis der Reife.

Am 28. April 1959 immatrikulierte ich mich an der Frankfurter Johann-Wolfgang-Goethe Universität für Medizin und legte am 24. Februar 1962 die ärztliche Vorprüfung ab.

Mein erstes klinisches Semester verbrachte ich in Kiel.

Zum Winter 1962/63 immatrikulierte ich mich wieder in Frankfurt und gedenke hier, nach Absolvierung meines 6. klinischen Semesters, mich im Februar 1965 zum Staatsexamen zu melden.

Am 31. Juli 1962 schloß ich die Ehe mit dem Kandidaten der Medizin Eike-Friedrich Drews.

Eidmann Drews

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Untersuchungen über den Gehalt an antidiuretischem Hormon (ADH) im menschlichen Plasma bei Gesunden, Kranken mit kardialem Ödem und bei Kranken mit Diabetes insipidus

an der I. Med.Univ.Klin. Frankfurt/Main
unter der Leitung von Herrn Prof.Dr. med. R. Heintz

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen

veröffentlicht.

D a n k

Abschließend möchte ich Herrn Prof. Dr. med. R. Heintz für die Überlassung des Themas und für rege Anteilnahme, die er der Durchführung meiner Doktorarbeit entgegenbrachte, sowie Herrn Dr. Brass und Herrn Dr. Muschaweck für ihre guten Ratschläge und Hilfeleistungen meinen Dank aussprechen.

Meine akademischen Lehrer waren

Anatomie :	Prof. Dr. med. Starck
Physiologie :	Prof. Dr. med. Wezler
Physiologische Chemie :	Prof. Dr. med. Heinz
Pathologie :	Prof. Dr. med. Doerr
Pathologie :	Prof. Dr. med. Rotter
Hygiene :	Prof. Dr. med. Gärtner
Hygiene :	Prof. Dr. med. Herzberg
Innere Medizin :	Prof. Dr. med. Reinwein
Innere Medizin :	Prof. Dr. med. Hoff
Innere Medizin :	Prof. Dr. med. Heintz
Gynäkologie :	Prof. Dr. med. Käser
Pharmakologie :	Prof. Dr. med. Holtz
Chirurgie :	Prof. Dr. med. Geißendörfer
Psychiatrie u. Neurologie :	Prof. Dr. med. Zutt
Geschichte der Medizin :	Prof. Dr. med. Artelt
Augenheilkunde :	Prof. Dr. med. Thiel
Strahlenheilkunde :	Prof. Dr. phil. nat. Rajewsky
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde :	Prof. Dr. med. Mittermaier
Kinderheilkunde :	Prof. Dr. med. Weiße
Haut - und	
Geschlechtskrankheiten :	Prof. Dr. med. Herrmann
Gerichtsmedizin :	Prof. Dr. med. Gerchow
Orthopädie :	Prof. Dr. med. Güntz
Naturheilkunde :	Prof. Dr. med. Pirlet

